

TỔNG QUAN VỀ NHIỄM SIÊU VI VIÊM GAN B TIỀM ẨN

Lê Đình Vĩnh Phúc¹, Phan Thanh Hải¹

TÓM TẮT

Nhiễm siêu vi viêm gan B tiềm ẩn (occult hepatitis B infection: OBI) là tình trạng vẫn hiện diện HBV DNA (hepatitis B virus DNA) có khả năng sao chép trong tế bào gan bị nhiễm, có thể có hoặc không có HBV DNA trong huyết thanh ở người có xét nghiệm kháng nguyên bề mặt siêu vi B (hepatitis B surface antigen: HBsAg) âm tính. Trong hình thái viêm gan đặc biệt này, ccc DNA (covalently closed circular DNA) tồn tại ở trạng thái với khả năng sao chép thấp do liên quan cơ chế kiểm soát miễn dịch của người bệnh và yếu tố biểu hiện gen của virus. OBI phân bố trên toàn thế giới với tỉ lệ bệnh khác nhau ở các nhóm dân số khác nhau phụ thuộc vào khu vực địa lý, yếu tố nguy cơ lây truyền và xét nghiệm HBsAg, HBV DNA được sử dụng. OBI có một số tác động trên lâm sàng bao gồm: a) lây truyền qua truyền máu, ghép gan gây ra bệnh cảnh viêm gan siêu vi B kinh điển; b) gây viêm gan tái hoạt ở người sử dụng thuốc ức chế miễn dịch đưa đến viêm gan bùng phát; c) tiến triển mạn tính đến xơ gan; d) tiến triển ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma: HCC).

Từ khóa: ccc DNA, viêm gan siêu vi B, HBsAg, viêm gan siêu vi B tiềm ẩn.

SUMMARY

AN OVERVIEW OF OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Occult hepatitis B virus (HBV) infection (OBI) refers to a condition in which replication-competent viral DNA is present in the liver (with detectable or undetectable HBV DNA in the serum) of individuals testing negative for the HBV surface antigen (HBsAg). In this peculiar phase of HBV infection, the covalently closed circular DNA (cccDNA) is in a low state of replication. Many advances have been made in clarifying the mechanisms involved in such a suppression of viral activity, which seems to be mainly related to the host's immune control and epigenetic factors. OBI is diffused worldwide, but its prevalence is highly variable among patient populations. This depends on different geographic areas, risk factors for parenteral infections, and assays used for HBsAg and HBV DNA detection. OBI has an impact in several clinical contexts: it can be transmitted, causing a classic form of hepatitis B, through blood transfusion or liver transplantation; it may reactivate in the case of immunosuppression, leading to the possible development of even fulminant hepatitis; it may accelerate the progression of chronic liver disease due to different causes toward cirrhosis; it maintains the pro-oncogenic properties of the "overt" infection, favoring the development of hepatocellular carcinoma.

Keywords: covalently closed circular DNA, hepatitis B virus, HBV surface antigen, occult HBV infection.

¹Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Đình Vĩnh Phúc

Email: bsledinhvinhphuc@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/7/2024

Ngày duyệt bài: 4/8/2024

I. GIỚI THIỆU

Khả năng vẫn có hiện diện virus viêm gan siêu vi B ở những người xét nghiệm huyết thanh dấu ấn HBsAg âm tính được đặt ra từ những năm 1970. Đến năm 1999, tác giả Cacciola và cộng sự đăng trên Tạp chí Y khoa nước Anh (The New England Journal of Medicine) về phát hiện có HBV DNA trong mẫu mô sinh thiết gan và huyết thanh của người bệnh viêm gan siêu vi C mạn có HBsAg âm tính, các tác giả gọi là nhiễm viêm gan siêu vi B tiềm ẩn (occult hepatitis B infection: OBI).¹ Sau đó, nhiều nghiên cứu ở các khu vực khác nhau trên thế giới đã cung cấp bằng chứng về sinh học và tác động lâm sàng quan trọng của OBI. Với sự quan tâm ngày càng lớn của cộng đồng khoa học về chủ đề OBI, hai hội nghị đồng thuận quốc tế được tổ chức ở thị trấn Taormina (Ý) vào năm 2008 và 2018 thu hút sự chia sẻ của các chuyên gia. Tại Việt Nam, vấn đề tiếp cận chẩn đoán, điều trị và nghiên cứu về OBI chưa được chú ý. Bài này chúng tôi tổng quan kiến thức về OBI ở các khía cạnh virus học, tác động lâm sàng, các tranh cãi và quan điểm liên quan.

II. ĐỊNH NGHĨA VỀ OBI

Tại hội nghị đồng thuận Taormina (2018) định nghĩa OBI là tình trạng hiện diện HBV DNA sao chép trong tế bào gan mà có hoặc không có HBV DNA trong huyết thanh ở những bệnh nhân có HBsAg âm tính bằng các xét nghiệm hiện có.² Sau khi xâm nhập vào màng nhân, virus sẽ tích hợp bộ gen vào gen của tế bào ký chủ hình thành nên một nhiễm sắc thể nhỏ, bền vững và tồn tại kéo dài, đó là cccDNA. Trong OBI, cccDNA tồn tại và duy trì tình trạng sao chép ở mức thấp do đó khả năng phát hiện HBV DNA trong huyết thanh không liên tục hoặc ở mức thấp

dưới 200 IU/mL. OBI được phân loại gồm 2 thể là OBI huyết thanh dương và OBI huyết thanh âm, trong đó thể OBI huyết thanh dương chiếm khoảng 80% và OBI huyết thanh âm chiếm khoảng 20%.² OBI huyết thanh dương là trường hợp OBI có kháng thể kháng lõi (anti-HBc total) và/ hoặc kháng thể kháng HBs (anti-HBs) dương tính. OBI huyết thanh âm là trường hợp OBI âm tính với tất cả các dấu ấn huyết thanh bao gồm cả anti-HBc total và anti-HBs đều âm tính, dấu hiệu duy nhất trong trường hợp này là phát hiện HBV DNA trong tế bào gan và/ hoặc HBV DNA trong huyết thanh.

III. ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC CỦA OBI

Tính ổn định và khả năng tồn tại lâu dài của cccDNA trong nhân tế bào gan bị nhiễm là đặc điểm phân tử chính của OBI. Chính sự ổn định này cùng với thời gian bán hủy của tế bào gan dài làm cho sự tồn tại của HBV kéo dài, mạn tính. Sự không phát hiện HBsAg ở bệnh nhân OBI mặc dù cccDNA vẫn tồn tại được cho là do sự ức chế nhân lên của virus và ức chế biểu hiện gen dưới tác động của miễn dịch ký chủ đưa đến sự tổng hợp protein thấp mà xét nghiệm HBsAg không nhận ra.

Một số nghiên cứu chỉ ra ở bệnh nhân OBI tỉ lệ mang đột biến vùng gen pre S/S cao hơn ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn, điều này làm giảm tính sinh kháng nguyên của HBsAg hoặc giảm sản xuất HBsAg.³ Tuy nhiên, cccDNA trong tế bào gan bệnh nhân OBI vẫn duy trì khả năng sao chép. Trong trường hợp OBI, virus vẫn lây truyền qua đường truyền máu, ghép tạng và gây viêm gan tái hoạt ở người dùng thuốc ức chế miễn dịch. Cuối cùng, OBI được cho là do đột biến gây ra thay đổi sự nhân lên của virus trong rất ít trường hợp. Điều này cho thấy vật

chủ yếu là yếu tố quan trọng hơn virus trong việc xác định sự xuất hiện của OBI. OBI chủ yếu liên quan đến nồng độ cccDNA thấp trong nhân tế bào gan, dẫn đến số lượng HBV DNA và biểu hiện protein thấp và do đó HBsAg không thể phát hiện được trên xét nghiệm.

IV. CHẨN ĐOÁN OBI

Chẩn đoán OBI dựa vào việc phát hiện HBV DNA trong gan hoặc trong máu của những người có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính. Tiêu chuẩn vàng là phát hiện HBV DNA trong tế bào gan bị nhiễm. Tuy nhiên, xét nghiệm HBV DNA trong máu là kỹ thuật dễ thực hiện hơn và là phương pháp chẩn đoán được sử dụng rộng rãi và thường xuyên trên lâm sàng. Với mục đích tầm soát nhóm đối tượng OBI huyết thanh dương trong các trường hợp hiến máu, mô hoặc nội tạng và trước khi phải bắt đầu liệu pháp ức chế miễn dịch, xét nghiệm anti-HBc total là dấu hiệu gợi ý để tìm OBI. Chẩn đoán OBI dựa trên độ nhạy của các xét nghiệm được sử dụng để phát hiện HBsAg và HBV DNA. Giới hạn dưới trong nhiều xét nghiệm để phát hiện HBsAg trên thị trường là 0,05 IU/mL và người ta chứng minh có tới 48% mẫu âm tính được xét nghiệm bằng các xét nghiệm đó chuyển sang dương tính bằng cách sử dụng các xét nghiệm HBsAg nhạy hơn với giới hạn dưới để phát hiện là 0,005 IU/mL.⁴

Các xét nghiệm HBV DNA phải được thực hiện nhất quán giữa các kiểu gen và subtype của HBV, giới hạn dưới để phát hiện HBV DNA của nhiều xét nghiệm hiện có là 10 - 20 IU/mL. HBV DNA huyết thanh thường xuất hiện ở nồng độ rất thấp và không liên tục ở bệnh nhân OBI, do đó việc chẩn đoán OBI có thể phải lấy mẫu máu ở nhiều thời điểm

khác nhau và xét nghiệm ít nhất 1 mL huyết thanh hoặc huyết tương.

V. DỊCH TỄ OBI

Dịch tễ về tỉ lệ OBI trên phạm vi toàn thế giới khá khác nhau vì phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm độ nhạy của xét nghiệm HBsAg và HBV DNA, các yếu tố nguy cơ phơi nhiễm HBV, tỉ lệ lưu hành HBV trong dân số nói chung ở các khu vực địa lý khác nhau, các chương trình tiêm chủng viêm gan siêu vi B ở các quốc gia khác nhau, mức độ nặng của bệnh gan trong các quần thể được khám sàng lọc. Thật vậy, hầu hết các nghiên cứu liên quan đến tỉ lệ lưu hành của OBI đã được thực hiện trên nhóm người hiến máu và trên những bệnh nhân mắc bệnh gan sẵn; do đó, mẫu nghiên cứu không thực sự đại diện cho dân số nói chung. Tỉ lệ OBI cao hơn ở các khu vực trên thế giới có HBsAg lưu hành cao. Tuy vậy, có một số nghiên cứu báo cáo tỉ lệ OBI thấp ở các khu vực châu Á và châu Phi nơi dịch tễ HBV lưu hành cao. Tỉ lệ lưu hành OBI cao đã được tìm thấy ở các nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm HBV, chẳng hạn như những người tiêm chích ma túy (45%), những đối tượng đồng nhiễm virus viêm gan C (15 - 33%) hoặc đồng nhiễm HIV (10 - 45%) và bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo (27%).^{1,5} Tỉ lệ lưu hành OBI cao hơn cũng được tìm thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh gan cùng tồn tại, chẳng hạn như những người mắc ung thư biểu mô tế bào gan (63%), xơ gan (32%) hoặc bệnh nhân ghép gan (64%). Gần đây, hai nghiên cứu đánh giá tỉ lệ OBI ở bệnh nhân mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD), một nghiên cứu sử dụng anti-HBc total làm dấu hiệu thay thế, cho thấy tỉ lệ lưu hành là 15,5% và một nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn vàng là phát

hiện HBV DNA trong mô gan của bệnh nhân béo phì đang trải qua phẫu thuật giảm cân, cho thấy tỉ lệ mắc bệnh là 12,8%.⁶ Một nghiên cứu điều tra sự hiện diện của HBV DNA trong các mô gan của bệnh nhân từ các vùng khác nhau của Ý và không có bệnh gan đã trải qua phẫu thuật bụng, cho thấy tỉ lệ OBI là 16%. OBI hiếm khi được tìm thấy ở những người hiến máu. Trong các nghiên cứu được tiến hành tốt ở nhóm đối tượng này, HBV DNA đã được tìm thấy ở 0 - 4,6% số người có HBsAg âm tính và anti-HBc total dương tính, với tỉ lệ OBI lưu hành trung bình là 1%.⁷

VI. TÁC ĐỘNG LÂM SÀNG CỦA OBI

Các tác động lâm sàng của OBI bao gồm: (a) OBI có thể là nguồn lây truyền, chủ yếu qua truyền máu hoặc ghép gan, dẫn đến bệnh cảnh viêm gan siêu vi B ở người nhận; (b) OBI có thể dẫn đến viêm gan tái hoạt trong các trường hợp dùng thuốc ức chế miễn dịch; (c) OBI có thể gây xơ hóa tiến triển đưa đến xơ gan; (d) OBI có thể phát triển đến ung thư biểu mô tế bào gan.

OBI có thể là nguồn lây truyền

Đối với truyền máu: Nhiều bằng chứng đã chỉ ra người mang OBI có thể truyền HBV qua con đường truyền máu hậu quả là phát triển bệnh cảnh viêm gan siêu vi B ở người nhận. Ngày nay, nguy cơ lây truyền HBV qua truyền máu đã giảm đáng kể nhờ các phương tiện chẩn đoán nhạy hơn được sử dụng để sàng lọc máu. Tuy nhiên, việc lây truyền HBV từ những người hiến máu mắc OBI vẫn là một vấn đề sức khỏe lớn ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, nơi các xét nghiệm anti-HBc total và HBV DNA chưa được phổ biến. Nguy cơ lây truyền OBI qua truyền máu vẫn tồn tại ở các nước phát triển vì nồng độ tối thiểu cần thiết của HBV

DNA để lây truyền thấp hơn giới hạn dưới của các xét nghiệm HBV DNA hiện có. Nếu người hiến máu là người mang mầm bệnh OBI, việc lây truyền bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố chẳng hạn như lượng huyết tương được truyền, tình trạng miễn dịch của người nhận và tình trạng các dấu ấn huyết thanh HBV của cả người cho và người nhận. Vì OBI đặc trưng bởi nồng độ HBV DNA thấp xen kẽ với các thời điểm không có sự nhân lên của virus trong huyết thanh nên người mang OBI có thể gây lây nhiễm không liên tục. Người hiến máu có OBI với HBV DNA dương và có anti-HBc total dương tính có khả năng lây nhiễm cao hơn người OBI với HBV DNA dương tính có anti-HBs dương tính.

Ghép gan: Khả năng lây truyền HBV từ người hiến gan có OBI huyết thanh dương tính sang người nhận đã được biết rõ. Những người nhận này nên được điều trị dự phòng bằng thuốc kháng virus tương tự nucleos(t)ide như entecavir hoặc tenofovir. Tuy nhiên, ngay cả khi nhiễm HBsAg dương tính điển hình được ngăn ngừa bằng điều trị dự phòng vẫn có thể không ngăn chặn được sự phát triển của OBI ở người nhận. Liệu OBI có thể tác động đến kết quả lâu dài của bệnh nhân được ghép tạng hay không là vấn đề còn tranh luận, mặc dù có bằng chứng cho thấy rằng OBI có thể là nguyên nhân khiến bệnh gan tiến triển nặng nhanh hơn sau ghép ở bệnh nhân dương tính với viêm gan siêu vi C.

OBI có thể dẫn đến viêm gan tái hoạt

Bệnh nhân nhiễm HBV mạn khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ viêm gan tái hoạt có thể dẫn đến viêm gan tối cấp nguy hiểm tính mạng. Viêm gan tái hoạt có thể xảy ra ở cả người có HBsAg dương tính và người OBI. Trong OBI, sự ức chế mạnh mẽ

nhân lên của virus có thể chấm dứt trong trường hợp ức chế miễn dịch do mất khả năng kiểm soát miễn dịch đối với các hoạt động của virus, dẫn đến sự tái hoạt động của virus gây viêm gan tái hoạt. Chẩn đoán viêm gan tái hoạt ở bệnh nhân OBI có thể xảy ra trong trường hợp: (a) tái xuất hiện HBsAg và/hoặc HBV DNA tăng ít nhất 1 log so với giới hạn dưới của HBV DNA huyết thanh ở người có HBsAg và HBV DNA huyết thanh trước đó không phát hiện được; (b) HBV DNA tăng ít nhất 1 log ở người có HBV DNA được phát hiện trước đó. Viêm gan tái hoạt có thể xảy ra tới 40% bệnh nhân OBI được điều trị bằng phương pháp điều trị ức chế miễn dịch và/ hoặc hóa trị ung thư, mặc dù tỉ lệ này thấp hơn so với tỉ lệ được quan sát thấy ở những bệnh nhân có HBsAg dương tính. Nguy cơ cao ($> 10\%$) thấy ở bệnh nhân OBI được điều trị bằng phác đồ kháng CD20 và các liệu pháp điều trị để ghép tế bào gốc tạo máu. Nguy cơ trung bình (1 - 10%) hoặc thấp ($< 1\%$) thấy ở những bệnh nhân OBI được điều trị bằng các liệu pháp chống ung thư khác, corticosteroid liều cao, thuốc chống TNF- α hoặc thuốc chống thải ghép được sử dụng sau khi ghép tạng đặc.⁸ Các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ viêm gan tái hoạt thấp ở bệnh nhân OBI được điều trị bằng thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u cũng như ở những người được điều trị bằng thuốc kháng virus tác động trực tiếp điều trị nhiễm viêm gan siêu vi C. Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do HIV, viêm gan tái hoạt thường thấy ở những bệnh nhân OBI. Tuy nhiên, do sử dụng liệu pháp kháng virus, bao gồm các thuốc có hoạt tính kháng HBV, nguy cơ tái hoạt HBV ở bệnh nhân OBI đồng nhiễm HIV đã trở nên không đáng kể. Trong phần lớn các nghiên cứu về viêm gan tái hoạt của HBV, chẩn đoán OBI dựa trên việc phát

hiện anti-HBc total. Tuy nhiên, các nghiên cứu xét nghiệm HBV DNA trong máu cho thấy nguy cơ viêm gan tái hoạt cao hơn ở những bệnh nhân OBI có HBV DNA có thể phát hiện được. Sự tái hoạt của virus cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân có anti-HBs-/anti-HBc total dương tính, đặc biệt ở những người có anti-HBs giảm dần trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch. Hướng dẫn gần đây nhất của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan châu Âu (European Association for the Study of the Liver: EASL) đề nghị điều trị kháng virus dự phòng cho tất cả các bệnh nhân có HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ cao và tiếp tục điều trị ít nhất 18 tháng sau khi chấm dứt ức chế miễn dịch (lamivudine có thể được sử dụng trong trường hợp này). Ngoài ra, điều trị dự phòng trước cũng được đề nghị ở những bệnh nhân có HBsAg âm tính và anti-HBc toatal dương tính đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ trung bình hoặc thấp. Trên thực tế, những bệnh nhân này cần được theo dõi thường xuyên và được điều trị bằng thuốc kháng virus tương tự nucleos(t)ide trong trường hợp tái xuất hiện HBsAg và/hoặc phát hiện HBV DNA huyết thanh.

OBI có thể gây xơ hóa tiến triển đưa đến xơ gan

Nhiều bằng chứng bao gồm các nghiên cứu được thực hiện ở những khu vực có tỉ lệ lưu hành HBV thấp như Hoa Kỳ và châu Âu chỉ ra OBI là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự tiến triển của bệnh gan dẫn đến xơ gan ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn do siêu vi viêm gan C. Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa mức độ tăng transaminase và sự xuất hiện trở lại của HBV DNA huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn. Tác động của OBI đối với sự tiến triển của bệnh gan

mạn đã được thấy ở những bệnh nhân bệnh gan do rượu hoặc bệnh gan thoái hóa mỡ không do rượu. Đặc biệt, một nghiên cứu đã đánh giá sự hiện diện của bộ gen virus viêm gan B trong các mô gan được thu thập từ những bệnh nhân béo phì âm tính với HBsAg tại thời điểm phẫu thuật giảm béo, cho thấy tỉ lệ lưu hành OBI khoảng 13%, đây là một yếu tố tiên đoán độc lập về viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu và xơ hóa ở bệnh nhân béo phì.⁹

Nhìn chung, những dữ liệu này xác nhận giả thuyết là trong điều kiện khả năng miễn dịch bình thường thì OBI là vô hại nhưng khi có các nguyên nhân gây tổn thương gan khác cùng tồn tại (ví dụ bệnh gan thoái hóa mỡ không do rượu, nhiễm viêm gan siêu vi C, viêm gan do rượu), tình trạng viêm kéo dài sẽ xảy ra, do đó OBI có thể góp phần thúc đẩy tiến triển bệnh gan trong các tình huống này.

OBI có thể phát triển đến ung thư biểu mô tế bào gan

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên hệ chặt chẽ giữa OBI và HCC. Các nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu bao gồm các bệnh nhân châu Á hoặc châu Âu có bệnh gan mạn và HCC đã cho thấy sự hiện diện của OBI tới 70% trên sinh thiết mô gan. Nghiên cứu so sánh tỉ lệ lưu hành OBI giữa nhóm bệnh nhân anti-HCV âm tính có HCC và nhóm anti-HCV âm tính không có HCC đã cho thấy tỉ lệ OBI cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân HCC. Tương tự, nhiều nghiên cứu từ châu Á và châu Âu chỉ ra tỉ lệ OBI ở những bệnh nhân HCC có anti-HCV dương tính cao hơn có ý nghĩa so với những người bệnh gan mạn hoặc nhóm đối chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu của Ai Cập bao gồm các bệnh nhân HCC có anti-HCV dương tính đã phẫu thuật cắt bỏ hoặc ghép gan cho thấy

những người mắc OBI (chiếm 50% đối tượng được phân tích) trẻ tuổi hơn và có mức độ tổn thương mô học u gan xấu hơn. Hai nghiên cứu đoàn hệ quan sát (với thời gian theo dõi trung bình là 6,9 năm và 11 năm) phân tích tỉ lệ mắc HCC tích lũy ở cả nhóm xơ gan và không xơ gan ở bệnh nhân anti-HCV dương tính có và không có OBI, cho thấy những người OBI có tỉ lệ mắc HCC cao hơn nhóm không OBI. Cuối cùng, một phân tích tổng hợp (metanalysis) của 16 nghiên cứu bao gồm 3.256 bệnh nhân cho thấy nguy cơ HCC tăng lên ở những bệnh nhân mắc OBI.¹⁰

Ngoài các các nghiên cứu đề cập ở trên, vai trò của OBI trong sự phát triển HCC đã được ghi nhận bởi nhiều bằng chứng cho thấy trong OBI duy trì các đặc tính gây ung thư giống như viêm gan siêu vi B thông thường. Hoạt động gây ung thư gan của HBV được thực hiện thông qua cả cơ chế gây bệnh trực tiếp và gián tiếp. Liên quan đến các cơ chế gây ung thư trực tiếp, khả năng DNA của virus tích hợp vào bộ gen của vật chủ đóng vai trò quan trọng. Một số nghiên cứu được thực hiện vào những năm 1980 sử dụng công nghệ lai đã xác định sự hiện diện của DNA virus tích hợp trong bộ gen của những bệnh nhân HCC mà âm tính với HBsAg. Các nghiên cứu tiếp theo dựa trên kỹ thuật PCR đã xác nhận vai trò của sự tích hợp HBV trong HCC liên quan đến OBI cho thấy tỉ lệ tích hợp HBV tới 75% số ca HCC - một tỉ lệ tương tự như tỉ lệ được quan sát thấy ở những bệnh nhân HCC dương tính với HBsAg. Tương tự như ở người có HBsAg dương tính, các phần của bộ gen virus HBV được tích hợp vào bộ gen của người thường bao gồm các gen X và gen pre S/S đều tạo ra các protein có đặc tính sinh ung thư. Nhiều nghiên cứu chỉ ra sự tích hợp HBV cũng có

thể được tìm thấy ở những bệnh nhân HCC âm tính với HBsAg mà không bị xơ gan cho thấy thêm vai trò trực tiếp của sự tích hợp HBV DNA trong sự phát triển HCC ở bệnh nhân OBI. Cuối cùng, bệnh nhân OBI có tỉ lệ biến thể pre S2 cao có khả năng gây ung thư gan vì chúng gây ra sự tích tụ các protein bề mặt bị đột biến trong mạng lưới nội sinh chất dẫn đến stress oxy hóa, tổn thương DNA và tăng nguy cơ phát triển HCC.

VII. KẾT LUẬN

OBI là thể bệnh phức tạp bao gồm một loạt các quan điểm vẫn còn khác nhau từ quan điểm virus học, miễn dịch học và tác động lâm sàng do chúng gây ra. Quan điểm cho rằng nhiễm HBV có thể tồn tại kéo dài suốt đời trong tế bào gan ngay cả khi virus đã bị ức chế và số lượng rất lớn người có anti-HBc total dương tính ở nhiều khu vực trên thế giới cho thấy OBI là hiện tượng thường xuyên xảy ra.

OBI là một khía cạnh rất hấp dẫn của lĩnh vực viêm gan siêu vi cả từ góc độ sinh học, lâm sàng và việc cải thiện kiến thức về nó là quan trọng để hiểu rõ hơn về dịch tễ học và cơ chế bệnh sinh của nhiễm HBV, đây vẫn là một trong những những vấn đề sức khỏe lớn trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cacciola L., Pollicino T., Squadrito G., et al.** Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:22-26.
2. **Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., et al.** Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019;71:397-408.
3. **Zhang L., Chang L., Laperche S., et al.** Occult HBV infection in Chinese blood donors: Role of N-glycosylation mutations and amino acid substitutions in S protein transmembrane domains. *Emerg. Microbes Infect.* 2019;8:1337-1346.
4. **Ozeki I., Nakajima T., Suii H., et al.** Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays. *Hepatol. Res.* 2018;48:E263-E274.
5. **Mudawi H., Hussein W., Mukhtar M., et al.** Overt and occult hepatitis B virus infection in adult Sudanese HIV patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;29:65-70.
6. **Raimondo G., Saitta C., Lombardo D., et al.** Occult hepatitis B virus infection predicts non-alcoholic steatohepatitis in severely obese individuals from Italy. *Liver Int.* 2020;40:1601-1609.
7. **Hollinger F.B.** Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: Science and the occult. *Transfusion.* 2008;48:1001-1026.
8. **Giannitti C., Lopalco G., Vitale A., et al.** Long-term safety of anti-TNF agents on the liver of patients with spondyloarthritis and potential occult hepatitis B viral infection: An observational multicentre study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35:93-97.
9. **Raimondo G., Saitta C., Lombardo D., et al.** Occult hepatitis B virus infection predicts non-alcoholic steatohepatitis in severely obese individuals from Italy. *Liver Int.* 2020;40:1601-1609.
10. **Shi Y., Wu Y.H., Wu W., et al.** Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Int.* 2012;32:231-240.